

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/CN05/000079

International filing date: 18 January 2005 (18.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: CN
Number: 200410001109.3
Filing date: 19 January 2004 (19.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 05 April 2005 (05.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日: 2004.01.19

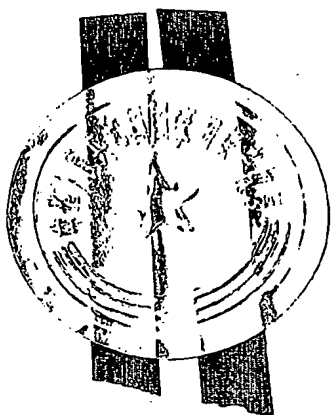
申 请 号: 2004100011093

申 请 类 别: 发明

发明创造名称: 体表无创性检测生物体组织的方法及其装置

申 请 人: 北京大学 北京第二光学仪器厂

发明人或设计人: 吴瑾光、张元福、徐怡庄、李庆波、翁诗甫、杨丽敏、
张莉、周维金、杨展澜、李维红、武惠忠、龚蓉晔、高
学军、徐端夫、赵莹、徐智、张能维、王立新、孙开华
、彭歆、刘玉峰、孙学军、凌晓峰、周苏



中华人民共和国
国家知识产权局局长

王景川

2005 年 2 月 18 日

权 利 要 求 书

P04008/BJD

1. 一种检测生物体组织分子结构变化的专用装置,其特征是包括傅立叶变换红外光谱仪及一套附加装置,所述附加装置包括光纤采样附件、光纤耦合部件、红外探测器部件;所述附加装置位于傅立叶变换红外光谱仪的左边、右边或中间。
- 5 2. 权利要求1所述的专用装置,所述光纤采样附件由中红外入射光纤及出射光纤、光纤 ATR 探头组成,入射光纤及出射光纤与光纤 ATR 探头连接;光纤耦合部件由离轴抛物镜及精密微调机构组成;红外探测器部件由离轴抛物镜、探测器及三维调节架组成。
- 10 3. 权利要求1或2所述的专用装置,其中光纤耦合部件位于傅立叶变换红外光谱仪的干涉仪部件和红外探测器部件之间,都固定在光学台上,光纤采样附件固定在光纤耦合部件上,且上述部件与干涉仪部件及红外光源部件构成完整的傅立叶变换红外光谱仪光路系统。
- 15 4. 权利要求1或2所述的专用装置,所述光纤和光纤 ATR 探头外壁有不锈钢保护层。
5. 权利要求2所述的专用装置,所述光纤 ATR 探头的结构的形状是圆锥形或圆柱斜截面形。
- 20 6. 权利要求1所述的专用装置,其中光路部分整体密封,光纤采样附件与专用装置的其它部分可以通过仪器外部的接头连接或分离。
7. 一种检测生物体组织分子结构变化的方法,其操作步骤是:使用权利要求1所述的专用装置,将光纤 ATR 探头放在待测部位的皮肤表面扫描16次以上,仪器的分辨率为 4 cm^{-1} 或 8 cm^{-1} ,光谱范围为: $800-4000\text{ cm}^{-1}$ 。
- 25 8. 权利要求7所述的方法,所述生物体组织是乳腺,光谱范围为 $1000-1800\text{ cm}^{-1}$ 。
9. 权利要求7所述的方法,所述生物体组织是甲状腺,光谱范围为 $2800-3800\text{ cm}^{-1}$ 和
- 30 $1000-1800\text{ cm}^{-1}$ 。
10. 权利要求7所述的方法,所述生物体组织是腮腺,光谱范围为 $1000-1800\text{ cm}^{-1}$ 。

体表无创性检测生物体组织的方法及其装置

5 技术领域:

本发明涉及一种体表无创性检测生物体组织分子结构变化的方法,本发明还涉及一种检测生物体组织分子结构变化的专用装置。

背景技术:

用影像学方法检测体内组织变化,如检测发生增生、肿瘤等病变的方法,目前临床上常用的有X光、CT和MRI等。这些方法的一个共同的要求是,必须当体内已有异物形成,并达到一定体积后,即具有“占位效应”后方可利用成像的方式检出。而且有时即使体内已有肿物形成,但体积较小,如直径在1 cm以下,一般也难于检测出来,往往需要用创伤性方法从体内取出组织后进行检测。这种方法中,取样的过程会造成患者的因此,这种检测方法通常用在病人有自觉症状后,或用其它生化检测方法查出一定结果后才施行。比如,在手术过程中进行的病理切片检验等。而此时往往已是疾病的中、晚期,可能错过最佳治疗时间。因为对于许多疾病,早期诊断是治愈的关键。痛苦,而且检测过程所需时间较长。

已知每种物质都有其特征红外吸收谱,即只吸收某些波长而不吸收其它波长的红外线,所以特征的红外吸收谱可以用来进行物质的定性分析。此外,由于物质的总量与吸收强度成正比,因此还可以利用吸收谱进行物质的定量分析。目前常用红外光谱仪测量物质对红外辐射的吸光度(或透过率),用于研究物质分子结构的变化。生物体组织包括有核酸、蛋白质、脂肪等,在正常情况下和病理状态下,这些生物分子的组成、结构会有所不同。根据此原理,已有人用红外光谱检测癌细胞,最早报道的文献如 Benedeth, Applied Spectroscopy, 1986, 40,39。但其测定也需经过复杂的制样技术,费时,而且是创伤性的方法。因此迫切需要发展一种无创性的、可早期诊断生物体组织病变的方法。

傅立叶变换红外光谱仪(简称 FT-IR)是目前最广泛应用的红外光谱仪,由光源、光学测量系统、计算机数据处理系统、计算机接口及电子线路系统几个主要部分组成。其中光学测量系统用来测量收集数据,计算机用来处理数据和控制仪器运行。FT-IR 可将所有波长的光同时传送到探测器中,探测器所接收的信号是干涉图。在采集干涉图之后,计算机通过快速傅立叶变换的方法将干涉图转换为光谱图。即,将干涉图中每一波长的不同吸收一一鉴别出来(所谓傅立叶变换,就是将时间范畴中的正弦或余弦函数与频率范畴互相变换)。(参见吴瑾光主编《近代傅立叶变换红外光谱技术及应用》,科学技术出版社,1994

年)。

目前使用的 FT-IR 有多种类型和型号, 如有研究型、分析型、通用型及各种专用型等, 但无论用何种类型的仪器进行样品测定时, 都需要取一定量的待测样品, 然后置于红外光谱仪内部样品室中的有关附件上进行测量。有时样品还需预先经过处理才能适于测量, 如
5 对生物样品进行匀浆化处理等。这样的方法不仅较麻烦, 而且不能解决直接测定生物体的问题, 还会对生物样品的组织结构产生破坏, 影响测量结果。因此很需要对傅立叶变换红外光谱仪进行改进, 如带有可在生物体表面采样, 并直接进行测量的专用探测装置, 使其可直接用于人体等生物体测定, 即, 可直接在身体表面进行测定。因此还要求此仪器性能稳定, 操作方便, 易于移动, 有更高的信噪比和检出限等。另外, 直接用于生物体的检测,
10 还要求仪器中与被检者接触部分便于反复消毒, 避免交叉感染。

发明内容:

本发明的目的是建立一种可直接在体表无创性测定生物体组织分子结构变化的方法。
本发明的另一目的是研制一种在体检测生物体组织分子结构变化的装置。

15 本发明提供的专用装置, 是在普通傅立叶变换红外光谱仪上增加了一套附加装置。其中所用的普通傅立叶变换红外光谱仪, 指测量范围为中红外的各种类型的傅立叶变换红外光谱仪, 可以是按下文所述进行适当改造的或重新设计的小型傅立叶变换红外光谱仪。所述“在体”, 指直接在生物体无创性测量。

20 所述专用装置的附加装置包括光纤采样附件、光纤耦合部件、红外探测器部件, 分述如下。

1. 光纤采样附件: 由中红外光纤 (包括入射光纤及出射光纤)、光纤 ATR 探头组成。入射光纤及出射光纤与光纤 ATR 探头连接。用于采集待测部位的组织信息。

红外光纤直径为 1-3mm, 其长度可根据实际需要任意选择, 采用的材料可以是卤化物、硫化物等晶体材料或它们的混合物, 其透光范围为: $700-4000\text{ cm}^{-1}$;

25 光纤 ATR 探头可以包括多种不同的结构, 如圆锥形或圆柱斜截面形, 直径为 3-10mm。光纤探头的材料可采用 ZnSe、Ge、ZnS、Si、卤化物、硫化物等晶体材料;

为保证使用中反复消毒不会影响到使用性能, 可采用密封的设计, 如在光纤及探头外壁设计不锈钢保护层。

30 光纤采样附件采用的原理是衰减全反射原理, 测量时将光纤 ATR 探头直接接触患者的体表, 如乳腺、腮腺、甲状腺等部位。

2. 光纤耦合部件: 由离轴抛物镜及精密微调机构组成。其作用是把从红外光谱仪的干涉仪出来的平行光会聚为 1-3mm 的光斑, 使其高效耦合进光纤采样附件的入射光纤。

其中离轴抛物镜有 2 块；

精密微调机构是螺旋调位器等，用于调整抛物镜的位置，使其精确聚焦到光纤上。

3. 红外探测器部件：由离轴抛物镜、探测器及三维调节架组成。

其中，探测器可使用液氮制冷或电制冷方式的 MCT 探测器(碲-镉-汞)或热释电类探测器 (如 TGS、DTGS、DLATGS) 或光电类探测器 (如 InSb)，这些探测器均可通过外购方式得到。

离轴抛物镜可把平行光会聚到探测器上；三维调节架的作用是使经光纤耦合部件和反射镜传送过来的红外光汇聚到探测器上，使探测器接受的光的能量最大，满足整体仪器的信噪比要求。

10 光纤耦合部件位于干涉仪部件和红外探测器部件之间，都固定在光学台上，光纤采样附件固定在光纤耦合部件上。它们与干涉仪部件和红外光源部件构成一条完整的傅立叶变换红外光谱仪光路系统。

以上所述的傅立叶变换红外光谱仪的附加装置可用本领域常规的光学加工和机械加工方法，如磨制等方法进行加工。该附加装置的上述各部件中，除本文特别提到的以外，15 所用材料、结构及加工方法均属于本技术领域普通技术人员熟知或通用的各种材料、结构及方法。

本发明研制的带有附加装置的傅立叶变换红外光谱仪在外观上采用一体化设计，该附加装置可设置在傅立叶变换红外光谱仪的左边 (见图 1、图 2)、右边 (见图 3、图 4) 或中间 (见图 5、图 6)。根据实际需要而灵活确定。

20 尽管本发明的装置的体积可以大小有所不同，内部各部件也可以有多种排列方式，这些均不影响本发明装置的性能和应用。但由于本装置在使用中需要随时改变使用场所，因此最佳的方式是仪器尽可能紧凑和小型化，使用灵活方便，且仪器内部不使用过多运动部件，可更好地保证仪器在搬动转移过程中不影响检测的可靠性。

由于红外仪器受光学材料特性的限制，该类仪器均对环境湿度要求较高，针对临床应用中环境条件复杂的实际情况，可对本仪器外部或光路系统做密封处理，即除了在机械设计中采用密封干涉仪的设计外，还可以采用 ZnSe 等抗潮湿能力较强的窗口材料，将干涉仪、光源、光纤耦合部件、探测器等光路部分整体密封起来。仪器外部只留有连接光纤的标准接头，使用时可以方便快捷地将光纤采样附件连接上进行检测，以期达到对环境变化的最佳适应性。经密封的装置不但可以减少灰尘和潮湿空气对光学零件及精密导轨的损坏，25 延长仪器的寿命，还能保证环境的相对稳定，减少空气中的水分对测量结果的影响，提高仪器的信噪比。

本仪器的测量原理是：红外光源发出的红外光经红外干涉仪后形成红外干涉光，红外

干涉光通过光纤耦合部件进入光纤采样附件的入射光纤,再进入光纤 ATR 探头,光纤 ATR 探头直接接触人体表面待测部位(例如乳腺、腮腺、甲状腺等体表部位)采样,采样后,带有红外信息的红外干涉光进入光纤采样附件的出射光纤,再回到光纤耦合部件,经平面反射镜进入到探测器部件,探测器将红外干涉信号转换成电信号再经过 A/D 变换,变成数字信号,通过数据处理及快速傅立叶变换,最后得出带有人体组织红外信息的光谱图(光谱数据)。若结合专用计算机软件对检测信息进行处理,使用便携式计算机等输出设备可即时给出所测人体组织部位是否有病变的判定结果。

用本发明的方法进行检测的操作步骤是:

用光纤 ATR 探头先扫描测定环境的空气背景,然后将探头放在受检者待测部位的皮肤表面,紧密接触,进行扫描,仪器的分辨率为 4 cm^{-1} 或 8 cm^{-1} ,扫描次数为 16 次以上。得到与背景对比过的光谱,光谱范围为: $800\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$ 。整个扫描约需 2 分钟即可完成测试。

可根据实际需要决定扫描次数,扫描次数越多,信噪比 (S/N) 越高,结果越准确,但花费时间也越多。通常以 32 次扫描为宜。

某一组织病变与否的标准的建立和判定,是在一定数量的健康人和患者该组织的红外光谱数据积累的基础上,经统计分析确定。如通过对大量健康人和患者的某腺体光谱数据的统计分析,可确定该腺体正常和病变光谱数据标准及病变程度分级。因为同一种病变的红外光谱在不同受试者之间具有一定规律的变化,并不表现出显著性的个体差异。此外虽然测量在皮肤表面进行,患者皮下脂肪层的厚度不同也不会对检测结果有实质性的影响。据此,可以将这些有规律性的变化图谱制成计算机软件,对检测信息进行处理。如可编制出乳腺增生等病例病变的图谱处理软件,直接打印出检测结果。

实际操作时,通常只需检测怀疑有病变的部位,然后将所得的光谱数据与已建立的标准光谱数据标准进行比较。也可以对同一受检者分别测定其正常部位和怀疑有病变的部位,如甲状腺检测时,可比较两侧皮肤的红外光谱,将正常一侧的测量结果作为对照,并与已建立的腺体光谱数据标准进行比较,判断出腺体部位是否有病变及病变程度。一般来讲,病变程度越重,特征峰强度相对变化越显著。

应用本方法可测定活体生物组织分子结构的变化,因此可以早期检测组织的病变,包括组织增生、纤维瘤、恶性肿瘤等。本方法尤其适用于早期测定腺体部位,如乳腺、甲状腺、腮腺的病变。对于组织增生,低、中、高度的病变均可测出,腺体组织病变检测可以推测出囊肿和恶性肿瘤,且测试中受检者无任何不适感觉。

本方法操作简单,快速,准确,且对身体无任何伤害。

附图说明:

图 1、图 2 是左边设置有附加装置的傅立叶变换红外光谱仪的仪器布局图和光路图；
图 3、图 4 是右边设置有附加装置的傅立叶变换红外光谱仪的仪器布局图和光路图；图 5、
图 6 是中间设置有附加装置的傅立叶变换红外光谱仪的仪器布局图和光路图。

5 上述图中，1-5 是本发明研制的附加装置的部件，其中，1 是红外光纤，2 是光纤 ATR 探头，3 是红外探测器，4 是平面反射镜，5 是离轴抛物镜；

5-10 是不带附加装置的傅立叶变换红外光谱仪原有的部件，其中，6 是固定镜，7 是动镜，8 是分束器，9 是聚光镜，10 是激光器；

11 是红外光源。

10 图 7、图 8 是圆柱斜截面形光纤 ATR 探头；图 9、图 10 是圆锥形光纤 ATR 探头。图中 12 是光纤接口，13 是探头外壳，14 是晶体材料探头。

实施例 1 乳腺病变检测

使用仪器：北京第二光学仪器厂制造的专用密封中红外光谱仪配以中红外光纤和 ATR
15 探头和 MCT（碲—镉—汞）检测器（液氮冷却）。

检测方法：

1. 接通电源，进行调整，使光纤输出能量最高，在 2450cm^{-1} 能量系数（Gain=4）约为 56。

2. 首先将待测乳房部位皮肤用酒精和水清洗，然后将 ATR 探头放在待测部位皮肤上
20 （对于已发生乳腺痛，或有肿物可触及的患者，探头应放置于病变部位外面皮肤上），进行 32 次扫描测定，依据乳腺病变的特征峰（ $1000\text{cm}^{-1}\sim 1800\text{cm}^{-1}$ 波段和 $2800\text{cm}^{-1}\sim 3000\text{cm}^{-1}$ 波段）的变化（相对于正常乳腺的特征峰），与标准光谱数据对比，判定病变程度，如乳腺增生、肿瘤等。应着重观测在 $1400-1490\text{cm}^{-1}$ 波数范围内，是否存在明显不同，如 $\sim 1460\text{cm}^{-1}$ ， $\sim 1400\text{cm}^{-1}$ 的峰形、强度变化可以给出有关信息。

25 正常乳腺的特征峰是根据检测大量正常乳腺确定的。

3. 操作时，可结合手摸检查等常规方法。另外根据病变面积进行确定。

实施例 2 甲状腺病变检测

按照实施例 1 所述方法和检测条件，将 ATR 探头放在经过清洗的一侧甲状腺体外表
30 面皮肤处进行测量，并将另一侧的测量结果做为对照。比较两侧皮肤的红外光谱，如有肿物处和无肿物处皮肤的光谱。根据大量正常人和一些患者测定的结果总结出的正常和病变的光谱变化的普遍规律，光谱在 $2800-3800\text{cm}^{-1}$ 以及 $1000-1800\text{cm}^{-1}$ 波段二者的差异，从光

谱可以推测病变的性质和程度。如 $2800-3000\text{ cm}^{-1}$, $1400\text{ cm}^{-1}\sim 1500\text{ cm}^{-1}$ 的峰形、强度变化可以给出有关信息 (着重观测 $1200\text{ cm}^{-1}\sim 1580\text{ cm}^{-1}$ 波段) 的变化(相对于正常甲状腺的特征峰), 与标准光谱数据对比即可推测出。

5 实施例 3 腮腺病变检测

按照实施例 1 所述方法和检测条件, 将 ATR 探头放在经过清洗的双侧腮腺体外表面皮肤处分别进行测量 (其中往往一侧是出现肿物侧, 另一侧的测量结果作为对照)。经对比, 可发现腮腺有肿物病人两侧光谱有不对称现象。根据大量不同年龄、性别健康人和一些患者测定的结果总结出的正常和病变的光谱变化的普遍规律, 在 $1000-1800\text{ cm}^{-1}$ 区域内光谱反应灵敏。特别是从 $1300-1650\text{ cm}^{-1}$ 范围可以观察到腮腺肿瘤的良恶性和恶化程度。着重观测 $1200\text{ cm}^{-1}-1580\text{ cm}^{-1}$ 波段) 的变化(相对于正常腮腺的特征峰), 与标准光谱数据对比, 判定病变程度。

说明书附图

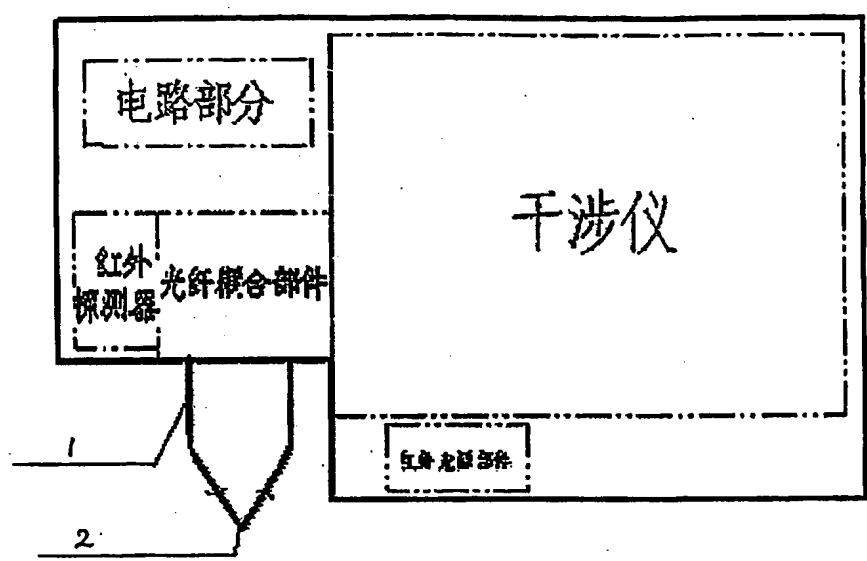


图 1

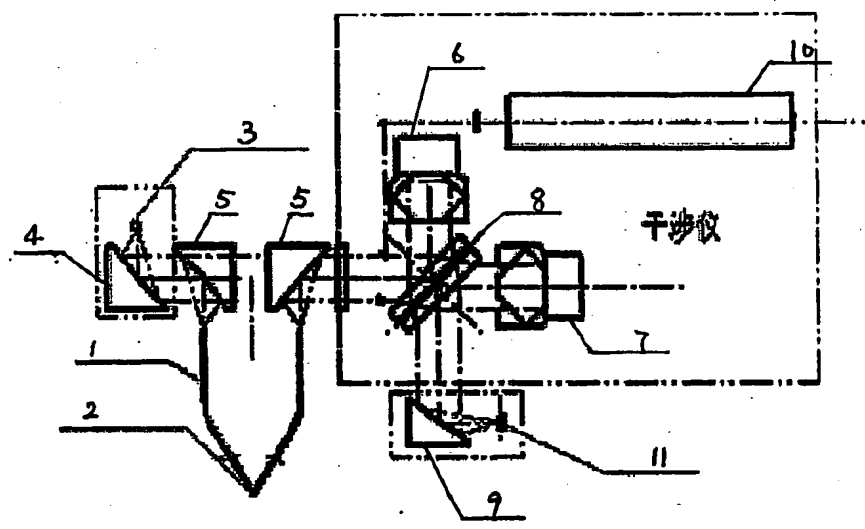


图 2

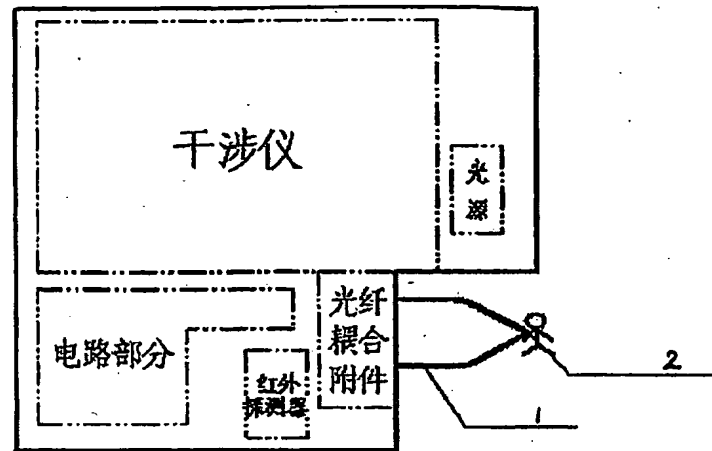


图 3

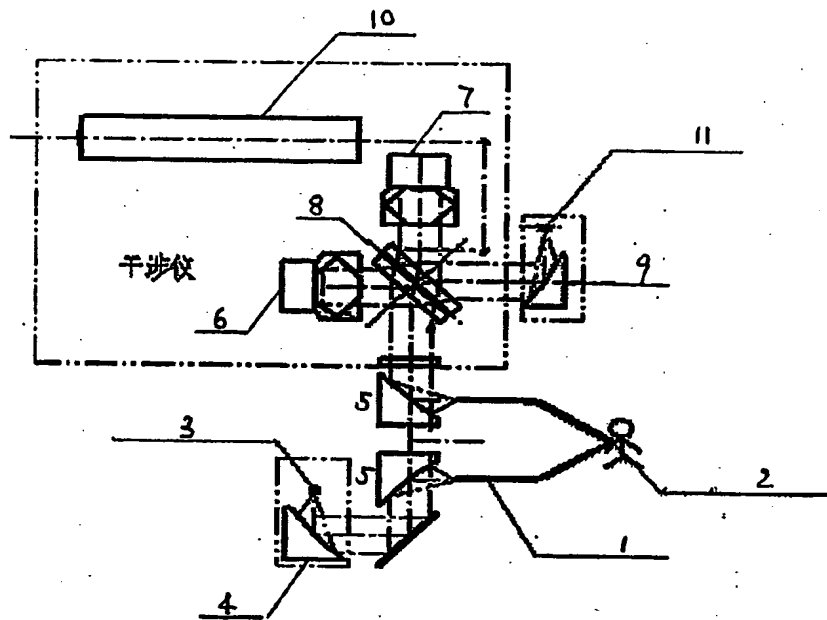


图 4

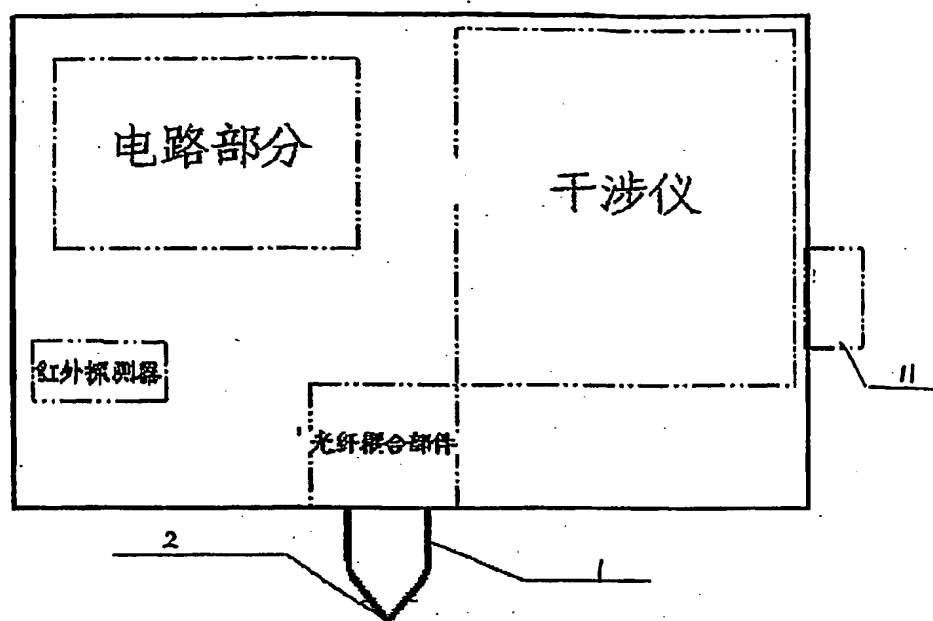


图 5

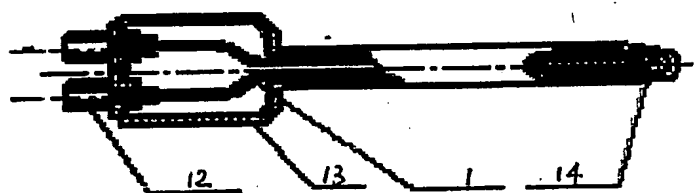


图 6



图 7

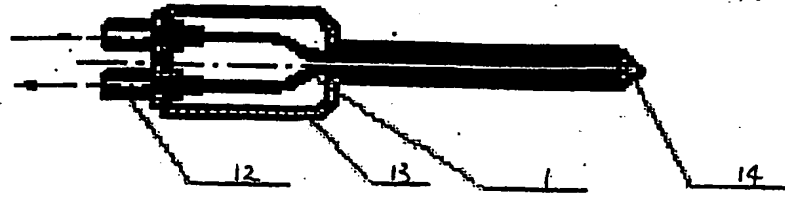


图 8



图 9

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

CHINA SCIENCE PATENT & TRADEMARK AGENT
LTD
15/F., Bldg. B
Tsinghua Tongfang Hi-Tech Plaza
No. 1, Wangzhuang Road
Haidian District
Beijing 100083
CHINE

Date of mailing (day/month/year) 14 April 2005 (14.04.2005)	
Applicant's or agent's file reference IP040066	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/CN05/000079	International filing date (day/month/year) 18 January 2005 (18.01.2005)
International publication date (day/month/year)	Priority date (day/month/year) 19 January 2004 (19.01.2004)
Applicant PEKING UNIVERSITY et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable)* The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable)* An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
19 January 2004 (19.01.2004)	200410001109.3	CN	05 April 2005 (05.04.2005)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

qiu anman

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Facsimile No. +41 22 338 89 65
Telephone No. +41 22 338